

Aus dem Strahleninstitut und -klinik
der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Berlin-Westend
(Direktor: Professor Dr. med. Heinz Oeser)

ÜBER DAS SOGENANNT E TOXISCHE ADENOM
DER SCHILDDRÜSE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1969

vorgelegt von

Manfred Stoof

aus Fahrland



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550807_0035

Aus dem Strahleninstitut und - klinik
der Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus
Berlin-Westend
(Direktor: Professor Dr. med. Heinz Oeser)

ÜBER DAS SOGENANNT E TOXISCHE ADENOM DER
SCHILDDRÜSE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Manfred Stoof
aus Fahrland

Dekan: Professor Dr. med. Hans Heinz N a u m a n n
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Helmut E r n s t
Korreferent: Professor Dr.med. Dr.sc.h.c. Dr.med.vet.h.c.
Dr.med.h.c. Hans Freiherr von K r e s s



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 16. Juli 1969

Herrn Professor Dr. med. W. K i r s c h e

Berlin

in Verehrung und Dankbarkeit gewidmet

INHALTSÜBERSICHT

A. . EINLEITUNG

B. DAS SOGENANNTTE TOXISCHE ADENOM DER SCHILDDRÜSE

C. MATERIAL UND METHODIK

D. ERGEBNISSE

1. Häufigkeit der Hyperthyreose und der
Toxischen Adenome
2. Altersverteilung der Patienten
3. Das Verhältnis von kompensiert-/ dekompen-
siert-toxischen Adenomen
4. Geschlechtsverteilung der Patienten
5. Lokalisation der Adenome
6. Adenomgröße
7. Die 2 h - Jodaufnahme
8. Die Jodaufnahmeverlaufskurve
9. Der Umsatzgeschwindigkeits-Index

E. DISKUSSION

F. ZUSAMMENFASSUNG

G. LITERATURVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG

Funktionsänderungen endokriner Drüsen werden heute auf Grund ausgereifter diagnostischer Verfahren differenzierter bewertet und die therapeutischen Massnahmen entsprechend gezielter ausgewählt. In besonderem Masse trifft das für die Erkrankungen der Schilddrüse zu.

Durch die Fortschritte der Isotopenforschung und ihre Nutzbarmachung für die medizinischen Belange hat das sogenannte T o x i s c h e A d e n o m , da jetzt immer häufiger diagnostiziert, zunehmende klinische Bedeutung erlangt.

In dieser Arbeit werden durch Auswertung zahlreicher Untersuchungsbefunde spezielle Fragen der Lokalisations- und Funktionsdiagnostik sowie objektiv registrierbare klinische Befunde beim sogenannten Toxischen Adenom behandelt.

Zum anderen werden deutliche Differenzen im Verhalten der kompensiert- und dekompensiert-toxischen Adenome, aus radiologisch-nuklearmedizinischer Sicht, aufgezeigt.

B DAS TOXISCHE ADENOM DER SCHILDDRÜSE

Das sogenannte Toxische Adenom der Schilddrüse wird durch pathophysiologische Kriterien (Funktionsstudien) und besondere Merkmale in der szintigraphischen Darstellung definiert.

Es handelt sich um eine Knotenbildung mit autonomem Charakter, d.h. sie ist der hypophysären Kontrolle nicht mehr unterstellt.

Nur mit Hilfe der Szintigraphie können diese vermehrt Jod ¹³¹ umsetzenden Parenchymanteile in der mehr oder weniger ruhiggestellten Schilddrüse mit großer Sicherheit dargestellt werden (BAUER).

Die geringere Jodavidität des perinodulären, d.h. normalen Schilddrüsengewebes ist die Folge der Tetrajodthyroninabgabe aus dem Toxischen Adenom. Dieser T₄-Überschuß bedingt eine Bremsung der Ausschüttung des thyreotropen Hormons (TSH) im Hypophysenvorderlappen mit entsprechenden Auswirkungen auf das Erfolgsorgan.

Der Autonomienachweis wird durch den Suppressionstest, d.h. den Test nach Gaben von Schilddrüsenhormon (Trijodthyronin) und die Stimulierbarkeit *n u r* des hypophysenabhängigen perinodulären Gewebes erbracht.

Nach Injektionen von thyreotropem Hormon nimmt auch das vorher supprimierte Gewebe wieder am Jodstoffwechsel teil (GILBERT-DREYFUS et al).

Andererseits zeigt sich im Suppressionstest, daß Trijodthyronin das Adenombild im Szintigramm nicht verändert, während eine eventuell vorhandene Speicheraktivität des Normalparenchyms nicht mehr zur Darstellung kommt (GREER).

Mit Hilfe des Suppressions- und Stimulationstestes kann eine klare Trennung in kompensiert- und dekompenziert-toxische Adenome und deren Abgrenzung gegenüber einer Hyperthyreose mit sogenanntem warmen, d.h. nicht autonomen Knoten vorgenommen werden.

Eine eingehende Klassifizierung der umschriebenen Schilddrüsentumoren aus radiologisch-nuklearmedizinischer Sicht hat erstmals HORST aufgestellt.

DECOUR et al sind der Ansicht, daß auch bei fehlenden Anzeichen einer Thyreotoxikose der Begriff "Toxisches Adenom" berechtigt ist, weil seine Hormonmenge auf die thyreotropen Hypophysenhormone wirkt und das übrige Schilddrüsenparenchym keinen Jodumsatz mehr zeigt.

Eine gegenteilige Auffassung vertreten PETERSEN und v.d. HEIDE, denen dieser Begriff unberechtigt erscheint, da thyreotoxische Symptome nur bei weniger als 50% der "Toxischen Adenome" nachgewiesen werden können.

Die Autoren schlagen daher vor, den Terminus "Autonomes Adenom" einzuführen mit einer zusätzlichen Unterteilung in

- a) mit maskierter
- b) mit partieller
- c) mit totaler

Suppression des übrigen Parenchyms.

Die Pathomorphologie zeigt geschwulstmäßige Wucherungen des Drüsengewebes, die sich in

- a) follikuläre Adenome
- b) papilläre Adenome
- c) Mischformen

unterteilen lassen (BAY, MILLER et al).

Formale und kausale Genese sind ungeklärt.

Formalgenetisch wird eine anfängliche TSH-Hypersensibilität einzelner Follikel verneint.

Daß die Stimulation nicht erforderlich ist, wird schon aus der beobachteten Entwicklung Toxischer Adenome nach Hypophysektomien deutlich.

Ob die von HORST beobachteten *n i c h t* autonomen Adenome (im "Bremstest" werden Adenom und normales Schilddrüsengewebe gleichermaßen supprimiert) eine Vorstufe des Toxischen Adenoms sind, ist ungeklärt.

Das *k l i n i s c h e* Bild wird oftmals von einer diskreten Symptomatik beherrscht. Im Gegensatz zum Morbus Basedow fehlt ein Exophthalmus. Am deutlichsten treten Nervosität, Abmagerung und Tachycardien (digitalisrefraktär) hervor (von VIGIER). Nach PABST und PILZ ist Schwitzen ein konstantes Symptom.

Zwischen der Intensität der Symptome und dem szintigraphischen Bild sowie den Laborbefunden besteht keine Korrelation (FREEDBERG et al).

Infolge der oft nur mäßig ausgeprägten Knotenbildung bietet der äußere Aspekt der Kranken keine deutlichen Hinweise auf das Vorliegen eines Toxischen Adenoms.

Für die Diagnostik ist von Bedeutung, daß die Radiojodaufnahme durchaus im Normbereich liegen kann. Für das Adenom trifft ein erhöhter Jodumsatz zwar zu, doch wird im Radiojodtest auch die verringerte Jodaufnahme und Jodumsatzbeschleunigung des normalen Schilddrüsengewebes erfaßt. Somit ist letztlich für die endgültige Diagnose das Szintigramm von entscheidender Bedeutung.

Die Gefahr der malignen Entartung nach regressiven Veränderungen (Blutungsvorgänge, hyaline Degeneration, cystische Umwandlung und Verkalkung) im Adenom wird unterschiedlich beurteilt.

BAY, GARNIER et al, HORST sowie PÖRTENER und UNGEHEUER stellen die Benignität der Toxischen Adenome heraus.

DECOUR et al haben unter 24 Fällen ein maligne entartetes Adenom gesehen und FREYSCHMIDT hat darauf hingewiesen, daß unter 42 operativ angegangenen Toxischen Adenomen in einem Fall die Malignität histologisch verifiziert werden konnte.

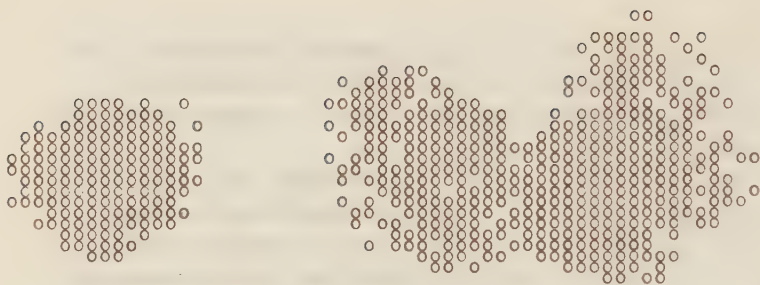


Abb.1: Szintigramm eines dekompenziert-toxischen Adenoms
(rechts nach TSH- Belastung)

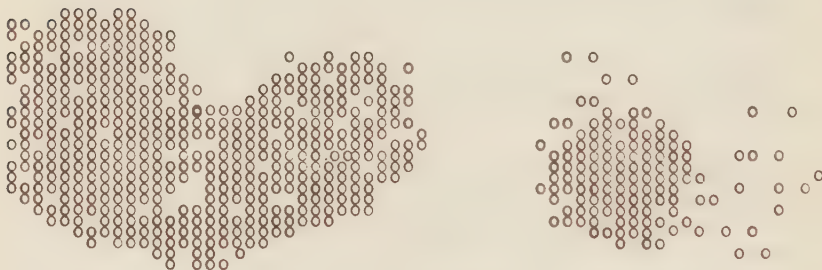


Abb.2: Szintigramm eines kompensiert-toxischen Adenoms
(rechts nach Thybon- Gabe)

C MATERIAL UND METHODIK

An der Strahlenklinik der Freien Universität Berlin wurden in dem Zeitraum von 1960 bis 1964 insgesamt 8 168 Patienten einer Diagnostik mit Jod 131 durchgeführt. Als Material liegen dieser Arbeit sämtliche Untersuchungsbefunde dieser Patienten zugrunde.

Alle Hyperthyreosen und Toxischen Adenome wurden registriert und von den für die Auswertung wichtigen, in den Krankengeschichten dokumentierten Daten folgende entnommen:

1. Alter und Geschlecht
2. Symptomatik: Exophthalmus
Pulsfrequenz
Gewichtsveränderungen
Palpationsbefund
3. Jodspeicherungsverlaufskurve
4. effektive Halbwertszeit
5. protein-bound 131 iodine (PBJ 131)
6. Szintigramme

Weiterhin wurden die mittlere Jod 131 - Aufnahme und nach einer von HEILMANN und ERNST entwickelten Formel der Umsatzgeschwindigkeitsindex (U-Index) errechnet. Für jeden Patienten wurde eine mit diesen Daten versehene Lochkarte angelegt, die entsprechend der jeweiligen Fragestellung die Auswertung ermöglichte.

<u>AUTOR</u>	<u>JAHR</u>	<u>ANZAHL DER FÄLLE</u>	<u>% DER HYPERTHYREOSEN</u>
COPE et al	1947	10 in 10 Jahren	?
GROESBECK	1959	13	?
ATTI	1960	16	?
HORST	1960	58	10 %
SAVOIE	1961	43	?
BURKELL	1961	28	?
DEGOURT	1962	24 in 3 Jahren	11,7 %
UTHGENANNIT	1963	31 in 2 Jahren	21 %
BAY	1964	159 in 10 Jahren	7,4 %
STROETGESS	1964	26	5,1 %
COUTE	1964	44	10 %
BARLIEV	1965	68	7,1 %
PETERSEN	1966	124	20-24 %

Tab. 1: Häufigkeit der Toxischen Adenome

1. Häufigkeit der Hyperthyreosen und Toxischen Adenome

Im Jahre 1914 beschrieb PLUMMER den ersten klinischen Fall eines Toxischen Adenoms.

Erst Jahre später zeigte man größeres Interesse für diese "Hyperthyreose ohne Exophthalmus".

Eine ältere Statistik von COPE et al aus dem Jahre 1947 berichtet über lediglich 10 Fälle in 10 Jahren.

In Tab. 1 wird eine Literaturübersicht vorgelegt, aus der ersichtlich wird, daß der prozentuale Anteil der Toxischen Adenome von der Mehrzahl der Autoren mit 7 - 10% angegeben wird. Eine etwas größere Anzahl registrierte DECOUR (11,7%). Demgegenüber ist die Zahl der Autoren, die weit höhere Frequenzen mitteilen, relativ klein.

UTHGENANNT beobachtete unter den Hyperthyreosen in 2 Jahren 21% Toxische Adenome und von PETERSEN wurde eine Häufigkeit von 20-24% gefunden.

An der Strahlenklinik der Freien Universität Berlin sind in einem Zeitraum von 5 Jahren (1960 - 1964) 8 168 Patienten mit Jod ¹³¹ untersucht worden.

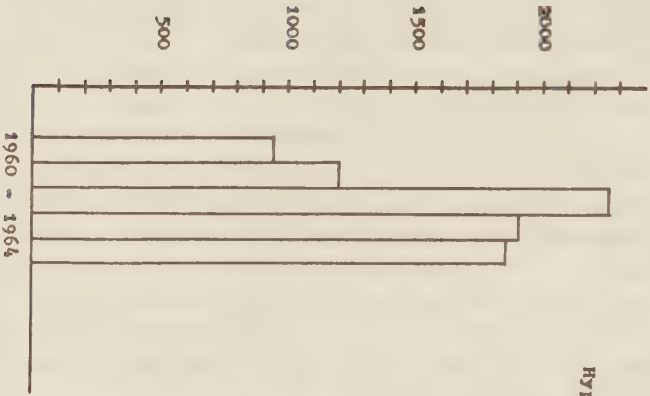
In Tab. 2 ist nach Jahrgängen aufgeschlüsselt die Zahl der Hyperthyreosen und Toxischen Adenome zusammengestellt. Sie zeigt, daß die Hyperthyreosen in den einzelnen Jahrgängen mit durchschnittlich 10% des Gesamtkrankengutes einen fast konstanten Anteil ausmachen.

Auffällig war hingegen die Zunahme der diagnostizierten Toxischen Adenome. Der Jahrgang 1960 weist mit 11,4% der Hyperthyreosen die niedrigste Quote auf.

In den folgenden Jahren erhöhten sich der absolute und prozentuale Anteil bis auf 76 Adenome bzw. 41,5% (1964).

Der mit 22,7% ermittelte Durchschnittswert (Tab. 2) wird auch in neueren Veröffentlichungen genannt (PETERSEN und v.d. HEIDE, UTHGENANNT und WEINREICH).

Anzahl der mit
1991 untersuchten
Pat.



Hyperthyreosen in %

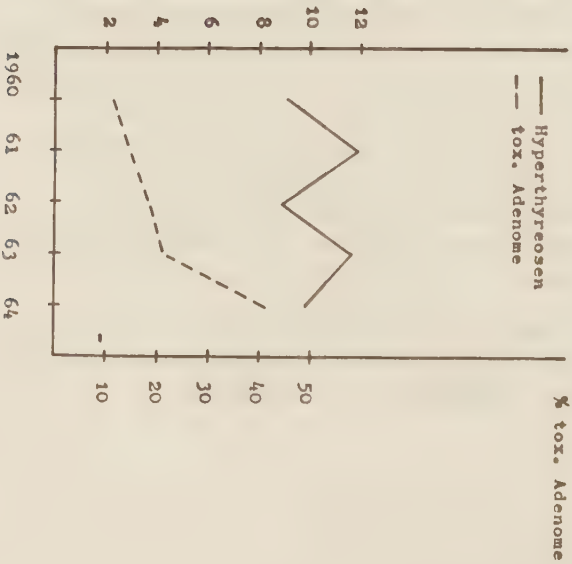


Abb. 3: Gesamtübersicht

<u>Jahrgang</u>	<u>Zahl der Fälle</u>	<u>Zahl der Hyperthyreosen</u>	<u>%</u>	<u>Zahl der Toxischen Adenome</u>	<u>% der Hyperthyreosen</u>
1960	933	88	9,1	10	11,4
1961	1208	143	11,8	21	14,7
1962	2258	201	8,9	38	18,9
1963	1902	221	11,6	45	20,4
1964	1867	183	9,8	76	41,5
Insgesamt:	8168	836	10,2	190	22,7

Tab. 2: Gesamtübersicht

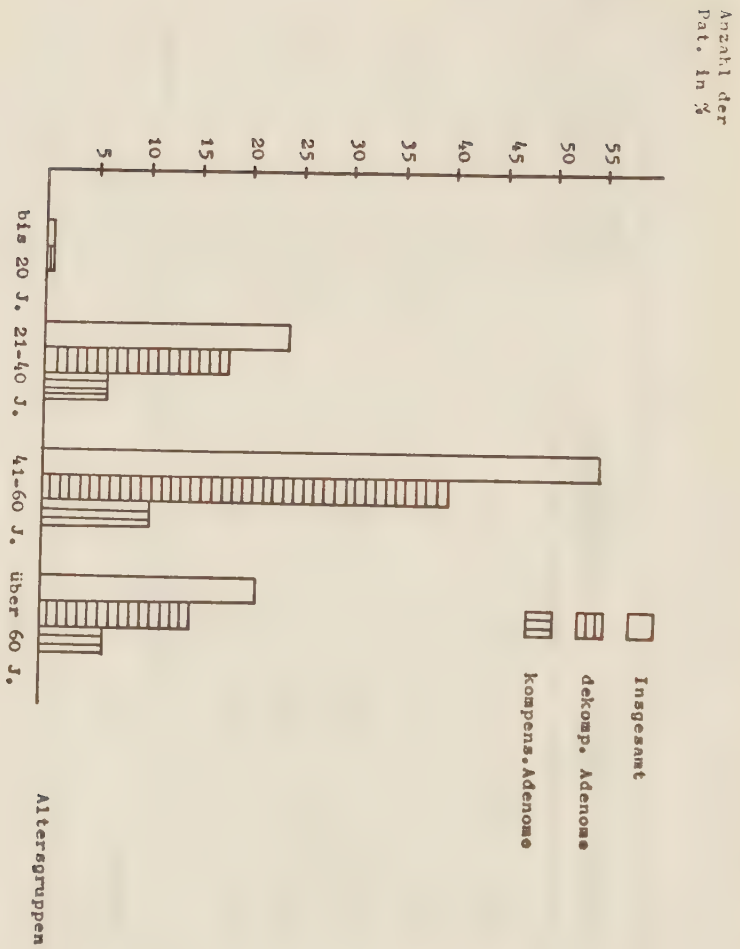


Abb. 4 : Altersverteilung.

2. Altersverteilung der Patienten

Aufschlussreich ist weiterhin die Beziehung zwischen Adenomrate und Lebensalter.

In Abb. 4 wird die Altersverteilung der Patienten graphisch dargestellt.

Die Gesamtzahl von 190 Patienten ist in vier Altersgruppen unterteilt. Weiterhin sind die Toxischen Adenome in kompensiert- und dekompenziert-toxische Adenome aufgeschlüsselt.

Wie Abb. 4 zeigt, steigt die Adenomhäufigkeit innerhalb der einzelnen Altersgruppen bis zum 60. Lebensjahr an, um dann wieder eine abfallende Tendenz einzunehmen.

In der Altersgruppe bis 20 Jahre findet sich lediglich ein Patient. Hingegen waren 104 Patienten (54,7% aller diagnostizierten Adenome) 41 bis 60 Jahre alt.

In a l l e n Altersgruppen überwiegen die dekompenziert-toxischen Adenome.

Die Ergebnisse im einzelnen sind in Tab. 3 zusammengestellt.

3. Das Verhältnis von kompensiert-/ dekompenziert-toxischen Adenomen

Im Untersuchungsmaterial finden sich insgesamt 180 Toxische Adenome.

Die dekompenziert-toxischen Adenome sind in weit stärkerem Masse als die kompensiert-toxischen Adenome vertreten und zwar in einem Verhältnis von 2,7 : 1 .

Gesamtzahl:	190 Adenome
kompens. :	51 Adenome
dekompens.:	139 Adenome

<u>ALTER</u>	<u>INSGESAMT</u>	<u>KOMPENS.</u>	<u>DEKOMPENS.</u>
bis 20 J.	0,5% (1 Pat.)	0	0,5% (1 Pat.)
21- 40 J.	23,7% (45 Pat.)	5,8% (2 Pat.)	17,9% (34 Pat.)
41- 60 J.	54,7% (104 Pat.)	15,3% (29 Pat.)	39,5% (75 Pat.)
über 60J.	21,1% (40 Pat.)	6,3% (12 Pat.)	14,7% (28 Pat.)

Tabelle 3: Altersverteilung der Patienten

4. Geschlechtsverteilung

Nach Angaben im Schrifttum erkrankten Frauen wesentlich häufiger an einer Hyperthyreose als Männer.

Nach FREYSCHMIDT sind Frauen in 80% und Männer in 20% der Fälle betroffen. DECOUR, MORGANS und SCHWARZ beschreiben einen ähnlichen Verteilungsmodus.

Eine entsprechende Korrelation bietet auch das Toxische Adenom. In Abb. 5 findet sich eine Übersicht der Geschlechtsverteilung aller eigenen Fälle.

Wie aus der graphischen Darstellung ersichtlich ist, sind vor allem Frauen betroffen (Frauen mit 87,4% und Männer mit 12,6%). Weiterhin zeigen die Ergebnisse, daß d e k o m p e n s i e r t - toxische Adenome vornehmlich bei F r a u e n , dagegen k o m p e n s i e r - toxische Adenome vor allem bei M ä n n e r n anzutreffen sind.

5. Lokalisation der Adenome

Für die genaue Lokalisation der Toxischen Adenome ist das Szintigramm von ausschlaggebender Bedeutung.

Eine Übereinstimmung von Palpationsbefund und szintigraphischer Darstellung ist in vielen Fällen nicht gegeben, zumal zusätzlich vorhandene umschriebene Resistenzen (z.B. Cysten) Adenome vortäuschen können.

Aus dem Vergleich der Zahlenwerte in Tab. 4 ist zu entnehmen, daß Toxische Adenome weit häufiger im Bereich des u n t e r e n Pols der Schilddrüsenlappen als im oberen Pol vorkommen.

Die Seitendifferenz ist weniger auffällig. Im Lobus dexter sind 55,3%, im Lobus sinister 40,5% der Adenome lokalisiert. Im I s t h m u s bereich stellen sich lediglich zwei von 190 Adenomen szintigraphisch dar.

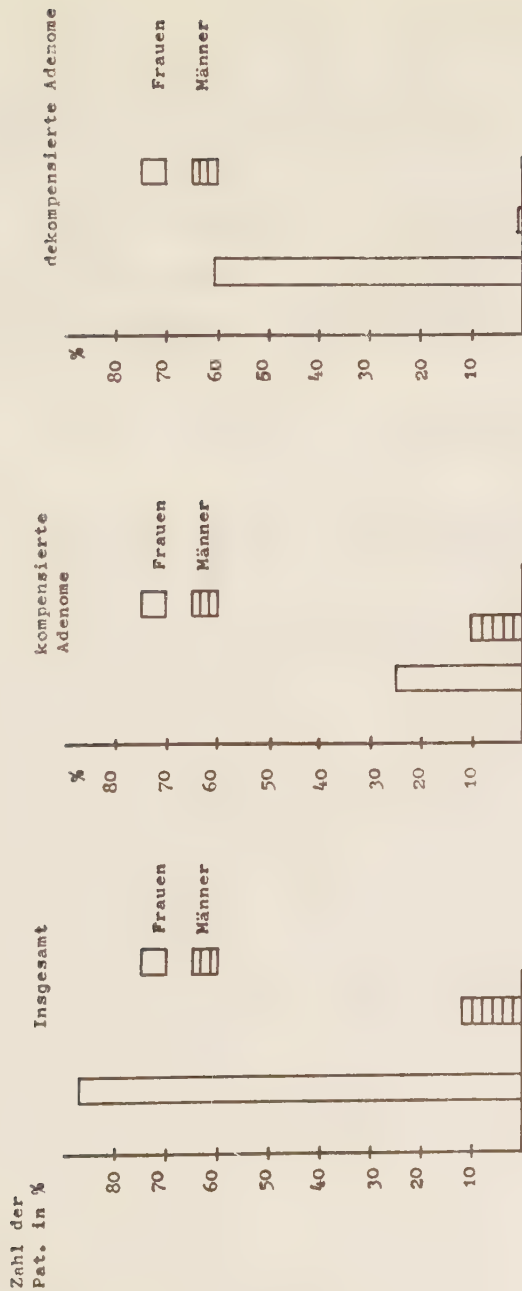


Abb. 5: Geschlechtsverteilung und Verteilung der komp. und dekompensiert. Adenome bei Männern und Frauen.

LOBUS DEXTER : 105 Adenome (55,3%)

cranialer Pol : 28 Adenome (14,7%)

caudaler Pol : 77 Adenome (40,5%)

LOBUS SINISTER : 77 Adenome (40,5%)

cranialer Pol : 9 Adenome (4,7%)

caudaler Pol : 68 Adenome (35,8%)

ISTHMUSBEREICH : 2 Adenome (1,05%)

MULTIPLE ADENOME : 6 Fälle (3,16%)

Tabelle 4: Lokalisation der Adenome



Substernal gelegene Adenome finden sich im eigenen Krankengut nicht.

Weiterhin können in 17 Fällen (8,9%) sog. kalte Bezirke im Toxischen Adenom nachgewiesen werden. Dabei handelt es sich um Schilddrüsengewebe, daß wenig oder gar kein radioaktives Jod speichert und im Szintigramm als inaktive Zone erscheint.

In 11 (5,8%) Fällen sind im Szintigramm neben einem Toxischen Adenom gleichzeitig sog. kalte Knoten zu sehen.

In Abb. 6 sind die Ergebnisse graphisch dargestellt.

5. Adenomgröße

Geht man von der Vorstellung aus, daß die Symptomatik um so deutlicher in Erscheinung tritt, je größer der autonome Parenchymanteil ist, müßte die im Szintigramm dargestellte Fläche des Adenoms entsprechende Rückschlüsse zulassen. Auf diese Frage wird in der Diskussion näher eingegangen.

Es soll erörtert werden, ob deutliche Größendifferenzen zwischen dekompenziert- und kompensiert-toxischen Adenomen vorliegen. Es wird dabei davon ausgegangen, daß die Toxischen Adenome eine mehr oder weniger angenäherte Kugelform haben. Szintigraphisch, d.h. in der Flächenprojektion stellen sie sich in Gestalt von rundlichen oder ovalen Flächen dar.

Mit für diese Auswertung ausreichender Genauigkeit kann der Flächeninhalt planimetrisch bestimmt werden.

Die Toxischen Adenome werden zum Zweck der Auswertung in zwei Gruppen unterteilt:

1. Fläche größer als 20 cm^2
2. Fläche kleiner als 20 cm^2

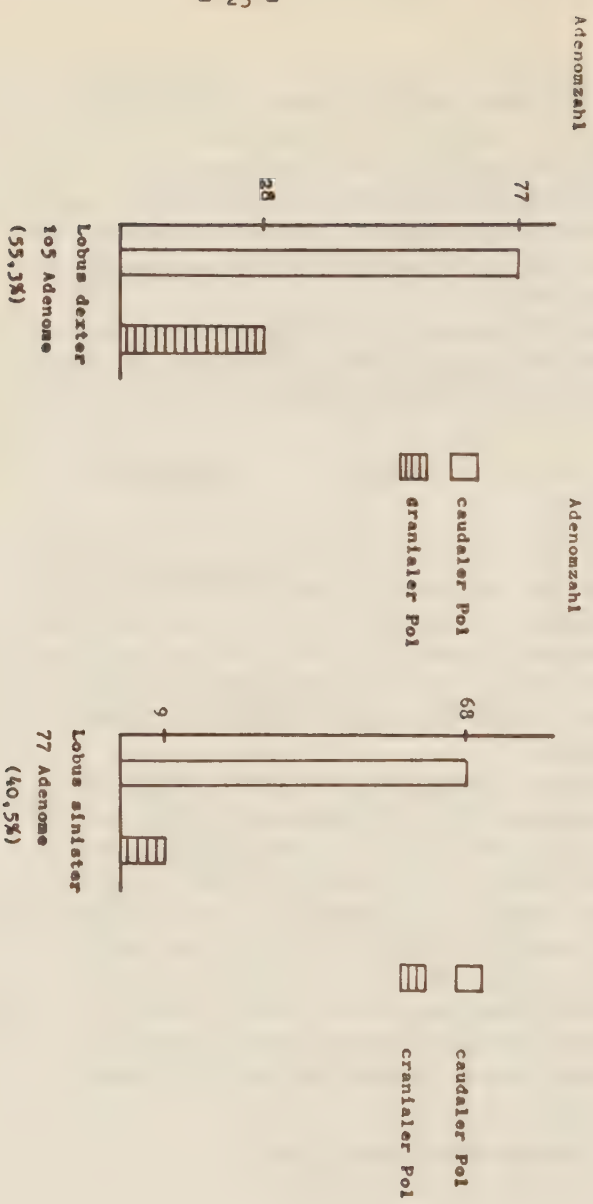


Abb.6: Lokalisation der Adenome

Kompensiert- und dekompenziert toxische Adenome werden entsprechend der Fragestellung getrennt ausgewertet.

Die in Tabelle 5 zusammengestellten Ergebnisse zeigen, daß sich in beiden Gruppen fast die gleiche Adenomzahl findet (94 bzw. 96 Adenome).

In der Gruppe II ($> 20 \text{ cm}^2$) liegen jedoch wesentlich mehr d e k o m p e n s i e r t - toxische Adenome vor, Hingegen ü b e r w i e g e n die k o m p e n s i e r t - toxischen Adenome bei weitem in der Gruppe I.

<u>GRÖSSE</u>	<u>KOMPENS.</u>	<u>DEKOMPENS.</u>
Gruppe I: $< 20 \text{ cm}^2$		
94 Adenome	35 Fälle	59 Fälle
(49,5%)	(18,4%)	(31,1%)
Gruppe II: $> 20 \text{ cm}^2$		
96 Adenome	16 Fälle	80 Fälle
(50,5%)	(8,4%)	(42,1%)

Tabelle 5: Grösse der Adenome in der Flächenprojektion

7. Die 2 h-Radiojodaufnahme

Die Radiojodaufnahme zwei Stunden nach Applikation von Jod¹³¹ informiert über den Beginn des intrathyreoidalen Jodzyklus, dessen Intensität meist der hormonalen Aktivität der Drüse proportional ist.

Von den registrierten Meßgrößen des 2-Phasen-Radiojodtestes wurden für kompensiert- und dekompensiert-toxische Adenome getrennt die 2h-, 24h- und 48h- Werte herausgegriffen und hieraus die m i t t l e r e Jodaufnahme errechnet.

In Tabelle 6 sind die Ergebnisse zusammengefaßt.

In beiden Adenomgruppen stimmen die mittlere 2h- und 24h-Jodaufnahme fast überein.

Das macht deutlich, daß kompensiert- und dekompensiert-toxische Adenome in ihrer elektiven Akkumulierung des Jods größere Differenzen vermissen lassen. Die hormonale Aktivität und ihre Auswirkung auf die Körperperipherie müßte somit ein etwa gleiches Verhalten zeigen.

8. Die Jodspeicherungsverlaufskurve

Die Jodspeicherungsverlaufskurve ist Bestandteil des von HORST im Jahre 1952 eingeführten 2-Phasen-Radiojodtestes. Nach Verabfolgung einer Tracer-Dosis Jod¹³¹ wird nach 2, 24 und 48 Stunden die Impulszahl über der Schilddrüse gemessen. Das Resultat wird in Prozenten der verabreichten Radioaktivität ausgedrückt und graphisch als Funktion der Zeit in ein Koordinatensystem aufgetragen. Durch Verbindung der drei Größen erhält man charakteristische Kurven.

In der Praxis haben sich drei Kurvenbilder als wichtig erwiesen, die hier in vereinfachter Form wiedergegeben werden:

KOMPENSIERT-TOXISCHE ADENOME

bis 20% :	3 Fälle	(5,9%)
21-30% :	8 Fälle	(15,7%)
31-40% :	17 Fälle	(33,3%)
41-50% :	11 Fälle	(21,2%)
51-60% :	7 Fälle	(13,7%)
61-70% :	1 Fall	(1,9%)
über 70% :	3 Fälle	(7,8%)

m i t t l e r e 2h- Jodaufnahme : 41,6%
m i t t l e r e 24h- Jodaufnahme : 63,3%

DEKOMPENSIERT-TOXISCHE ADENOME

bis 20% :	4 Fälle	(2,8%)
21-30% :	20 Fälle	(14,4%)
31-40% :	26 Fälle	(18,7%)
41-50% :	49 Fälle	(35,3%)
51-60% :	30 Fälle	(21,6%)
61-70% :	7 Fälle	(5,0%)
über 70% :	3 Fälle	(2,2%)

m i t t l e r e 2h- Jodaufnahme : 43,1%
m i t t l e r e 24h- Jodaufnahme : 64,9%

Tabelle 6: Die 2h- Jodaufnahmewerte bei kompensiert-
und dekompenziert-toxischen Adenomen

- I. Die Jodaufnahme steigt progressiv an und erreicht nach 48 Stunden ihren Maximalwert.
- II. Das Maximum liegt in der 24. Stunde.
- III. Die Jodaufnahme hat nach 2 Stunden ihren höchsten Wert erreicht, danach steter Abfall.

Die erste Kurvenform ist besonders bei Euthyreosen und sogenannten kompensierten Hyperplasien anzutreffen. Wie aus Tabelle 7 ersichtlich ist, steigt die Jodspeicherungskurve bei 17,9% der dekompenziert-toxischen und bei 20% der kompensiert-toxischen Adenome regelrecht an, wie bei der Euthyreose.

Die dritte Kurvenform macht erwartungsgemäß in beiden Adenomgruppen lediglich 1,4% bzw. 4% aus.

Die Jodaufnahmekurve der Mehrzahl aller Adenome (150 von insgesamt 190 Adenomen) fällt bereits nach der 24. Stunde wieder ab.

Jodaufnahme-

<u>kurve</u>	<u>komp.-tox.Adenome</u>	<u>dekomp.-tox.Adenome</u>
	20% (10 Fälle)	17,9% (25 Fälle)
	76% (38 Fälle)	80,6% (112 Fälle)
	4% (2 Fälle)	1,4% (2 Fälle)

Tabelle 7: Jodaufnahmeverlaufskurve

9. Der Umsatzgeschwindigkeits-Index (U-Index)

Einen neuen Aspekt in der Diagnostik mit Radiojod ergab der Umsatzgeschwindigkeits-Index nach HEILMANN und ERNST (1965).

Zur Bestimmung dieser Größe muß einmal der PBJ¹³¹-Wert bekannt sein und zum anderen die m i t t l e r e Jod¹³¹-Aufnahme (in % der Dosis) aus dem 2h-, 24h- und 48h-Aufnahmewert nach einer Formel berechnet werden. Der U-Index liegt im Normalfall unter 0,6.

Wie aus Tabelle 8 ersichtlich ist, liegt der m i t t l e r e U-Index beider Adenomgruppen weit oberhalb der Normgrenze von 0,6.

Bei insgesamt 38 Fällen entfällt wegen fehlender PBJ-Werte bzw. fehlender 2h-Jodaufnahme die Berechnung.

KOMPENSIERT-TOXISCHE ADENOME (51 Fälle)

(Bei 15 Adenomen entfällt die Berechnung des U-Index, da die PBJ-Werte (14x) bzw. der 2h-Jodaufnahmewert (1x) fehlen).

bis 0,60 :	12 Adenome	(33,3%)
bis 1,50 :	18 Adenome	(50,5%)
über 1,50 :	6 Adenome	(16,6%)

mittlerer U-Index : 1,386

DEKOMPENSIERT-TOXISCHE ADENOME (139 Fälle)

(Bei 23 Adenomen entfällt der U-Index wegen fehlender PBJ-Werte).

bis 0,60 :	22 Adenome	(18,9%)
bis 1,50 :	50 Adenome	(43,1%)
über 1,50 :	44 Adenome	(37,9%)

mittlerer U-Index : 1,649

Tabelle 8: U-Index der Toxischen Adenome

E DISKUSSION

Nach Einführung des Radiojodtestes und der Szintigraphie sind verschiedene Schilddrüsenerkrankungen in den Vordergrund des Interesses gestellt worden, so auch das sogenannte Toxische Schilddrüsenadenom. Wenn auch die Symptomatik, der Verlauf der Erkrankung, die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten bekannt sind, so bleiben doch viele Fragen vorbehalten.

Den meisten Erkrankungen sind gewisse Gesetzmäßigkeiten eigen. Die vorliegende Arbeit versucht, durch Auswertung eines großen Krankengutes bestimmte Aspekte des Krankheitsbildes auf solche Gesetzmäßigkeiten hin zu untersuchen.

Zunächst soll die Ä t i o l o g i e kurz gestreift werden. Das Toxische Adenom wird den Hyperthyreosen zugeordnet. Die Hyperthyreose ist ein Sammelbegriff. Die Krankheitsgruppe ist durch eine mehr oder weniger starke Hyperplasie der Schilddrüse mit Überfunktion gekennzeichnet. SCHWAIGER betont, daß keine prinzipiellen qualitativen Unterschiede zwischen den einzelnen Krankheitsformen bestehen und hält es für gerechtfertigt und vom klinischen Standpunkt aus für zweckmäßig, sie nur als graduell verschiedene Formen eines gleichartigen pathologischen Geschehens zu betrachten.

Wenn man auch registriert, daß die Hyperthyreose gewisse Gesetzmäßigkeiten erkennen läßt, wie Dominieren des weiblichen Geschlechts, eine konstitutionelle Disposition oder psychische Momente (Erregung, Lebenskonflikte, Sorgen u.a.), so sind doch die eigentlichen ätiologischen Faktoren bis heute noch ungeklärt.

Auch die strumigenen Faktoren nach BANSI weisen nicht auf die Ätiologie des Toxischen Adenoms hin. So kann ein Mangel an Hormonbausteinen (Jod und Tyrosin) vernachlässigt werden.

Auch eine peripher bedingte Steigerung des Hormonbedarfs (Infekte, Pubertät, Schwangerschaft, Hormonverwertungs- bzw. Stoffwechselstörungen) erklärt nicht die im Parenchym so eng umschriebene, unter Bevorzugung einer bestimmten Lokalisation sich ausbildende autonome Funktionsanomalie.

Ein wichtiger Faktor ist nach GREER sowie HARRIS and WOODS die zentrale Steuerung durch Neurohormone, die im Hypothalamus gebildet werden und in die Hypophyse gelangen. Als Vermittler der thyreotropen Sekretion wird der TRF (thyrotropin-releasing-factor) angesehen.

Weiterhin soll beim Basedow der feed-back-Mechanismus gestört sein. Der erhöhte Thyroxin-Spiegel soll nicht zu einer Bremsung TSH-Bildung im Hypophysenvorderlappen führen, weil die Ansprechbarkeit der auf Thyroxin empfindlichen Rezeptoren verändert ist.

Folglich müßte eine andauernde Sekretion von TSH die vermehrte Hormonsynthese in der Schilddrüse stimulieren. Bei den meisten Patienten mit Morbus Basedow ist der TSH-Spiegel im Serum jedoch erniedrigt oder normal (D'ANGELO et al., PURVERS and ADAM).

Diskutiert wird weiterhin die Stimulierung der Schilddrüse durch den LATS (long-acting-thyroid-stimulatur), der nicht aus der Hypophyse stammt und direkt auf die Schilddrüse wirken sowie der Bremswirkung der Schilddrüsenhormone nicht unterliegen soll (PURVERS and ADAM, Mc KENZIE).

Diese Hypothese würde die Überfunktion trotz erhaltenem feed-back-Mechanismus erklären und ließe sich auch auf das Toxische Adenom übertragen.

Infolge des erhöhten Hormonumsatzes im Toxischen Adenom und dessen Bremswirkung auf die TSH-Sekretion sistiert die Thyroxin-Synthese im gesunden, n i c h t autonomen Schilddrüsengewebe.

Hingegen ist die Hormonsynthese im Toxischen Adenom ganz unabhängig von einer bestehenden oder völlig fehlenden TSH-Stimulation.

Eine s e l e k t i v e Stimulation des Toxischen Adenoms durch den L a t s würde einmal die "autonome" Überfunktion und zum anderen das Verhalten des dem intakten Regulationsmechanismus noch unterstellten, nicht autonomen Gewebes erklären.

Toxische Schilddrüsenadenome gelten als selten (COPE et al., BARLIEV, BAY, STRÖTGES). Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, geben die Autoren die H ä u f i g k e i t mit 5,1 - 24% der Hyperthyreosen an. Unter den von uns diagnostizierten Hyperthyreosen (836 Fälle in 5 Jahren) lag die Adenomquote bei 22,7%, damit wesentlich höher als die Mehrzahl der Autoren angibt.

Ein Vergleich mit den eigenen Ergebnissen wird dadurch erschwert, daß in zahlreichen Veröffentlichungen nur die Gesamtzahl der beobachteten Adenome und kein Hinweis auf deren Häufigkeit unter den Hyperthyreosen vorliegt.

Unterschiedliche Methoden in der Diagnostik dürften die Diskrepanz kaum erklären, denn der überwiegende Teil der Veröffentlichungen fällt in den Zeitraum nach 1959, die eigenen Ergebnisse stützen sich auf Untersuchungen im Zeitraum von 1960 - 1964.

Bei zeitlicher Übereinstimmung darf eine analoge Methodik im diagnostischen Vorgehen angenommen werden.

Die Altersverteilung demonstriert Tabelle 3. Die Anzahl der Adenome steigt vom 41. bis zum 60. Lebensjahr sprunghaft auf 54,7% an. In der ersten Gruppe (bis zum 20. Lebensjahr) findet sich lediglich ein Patient.

Diese Ergebnisse lassen sich auch in vergleichbaren Literaturangaben finden. CORRENS berichtet über einen deutlichen Häufigkeitsgipfel in der Gruppe der Hyperthyreosen im 5. Lebensjahrzehnt. COUTE und ZOLIOTTO berichten übereinstimmend mit den eigenen Ergebnissen, daß Schilddrüsenadenome am häufigsten zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr auftreten.

Im eigenen Krankengut finden sich 12,6% Männer und 87,4% Frauen. Das entspricht einem Verhältnis von 1 : 6,9. Diese Verteilung stimmt mit der aus der Literatur bekannten überein. COUTE und ZOLIOTTO berichten über 2 600 szintigraphisch untersuchte Personen; hierbei zeigte sich, daß die Toxischen Adenome 5mal häufiger Frauen betrafen. Eine in der Literatur nicht angeführte Beobachtung ergibt die getrennte Auswertung der kompensiert- und dekompensiert-toxischen Adenome: dekompensiert-toxische Adenome sind vornehmlich bei Frauen, kompensiert-toxische Adenome vor allem bei Männern anzutreffen.

Zur Lokalisation der Adenome kann festgestellt werden, daß diese weit häufiger im Bereich des unteren Pols beider Schilddrüsenlappen vorkommen. Im eigenen Krankengut sind lediglich 37 von insgesamt 190 Toxischen Adenomen am oberen Pol des rechten und linken Schilddrüsenlappen lokalisiert. Besonders für den Lobus sinister ist dieser Unterschied signifikant: cranialer Pol 4,7% und caudaler Pol 35,8% aller Fälle.

Die Seitendifferenz ist weniger augenfällig.

Im Lobus dexter sind 105 Adenome (55,3%), im Lobus sinister 77 Adenome (40,5%) lokalisiert.

Vergleichbare Beobachtungen fehlen in der Literatur.

Zwei von 190 Adenomen projizieren sich szintigraphisch in den Isthmusbereich. Ob hier ein Lobus pyramidalis vorliegt, kann nicht entschieden werden, da die Patienten keiner operativen Therapie zugeführt wurden.

In 6 Fällen zeigen sich m u l t i p l e Adenome.

UTHGENANNT und WEINREICH beschreiben 4 multiple Toxische Adenome und weisen darauf hin, daß bei multiplem Vorkommen die Radiojodbehandlung wegen des unterschiedlichen biologischen Verhalten schwierig sein kann.

Wegen der therapeutischen Konsequenz wichtig ist weiterhin das g l e i c h z e i t i g e Vorliegen eines oder mehrerer sogenannter kalter Knoten neben einem Toxischen Adenom (11 Fälle = 5,8% im eigenen Krankengut) und die Darstellung sogenannter k a l t e r B e z i r k e im "heißen" Knoten (17 Fälle oder 8,9%).

Wenn ein Toxisches Adenom von sogenannten kalten, d.h. kein radioaktives Jod speichernden Parenchymanteilen durchsetzt ist, kann eine beginnende Spontanheilung durch regressive Veränderungen angenommen werden ("Ausbrennen" des Adenoms nach HORST).

So berichtet UTHGENANNT über einen Fall von Spontanheilung durch regressive Umwandlung eines multinodulären Adenoms, wo histologisch unterschiedliche Phasen des Strukturumbaus beobachtet wurden.

Bei einem "k a l t e n" Knoten kann es sich um einen malignen Tumor handeln (HORST, FRANKE und BÖRNER, THIEMANN).

Allerdings erlaubt das Szintigramm allein nie, ein Schilddrüsenkarzinom mit Sicherheit zu diagnostizieren. So kann ein "kalter" Knoten auch einem fibrosierten Strumaknoten oder einer Zyste entsprechen.

Eine histologische Untersuchung sichert im allgemeinen die Diagnose.

S u b s t e r n a l gelegene Adenome finden sich im eigenen Krankengut nicht. DECOUR et al berichten dagegen über mehrere dort lokalisierte Adenome.

Schon unter normalen Verhältnissen schwanken Größe und Gewicht der Schilddrüse außerordentlich (DOERING). Konstitution und geographische Verhältnisse sind mitbestimmende Faktoren.

Von verschiedener Seite wird festgestellt, daß zwischen der **G r ö ß e** der **A d e n o m e** und den klinischen Symptomen keine Korrelation besteht (GARNIER et al, MILLER et al, UTHGENANNT und WEINREICH).

Diese Aussage kann durch das eigene Untersuchungsmaterial bestätigt werden.

Zur Auswertung kommen nur die wegen ihrer Konstanz vorhandenen (von VIGIER), objektiv registrierbaren Symptome: Pulsfrequenz- und Gewichtsveränderungen.

Wie Tabelle 5 demonstriert, wird als Grenzwert eine Fläche von 20 cm^2 festgelegt. STROETGES gibt die Größenordnung der Adenome mit 10 bis 35 cm^2 an.

Adenome mit sehr kleiner oder auffallend großer Flächenprojektion im Szintigramm unterscheiden sich nicht wesentlich in ihrer Symptomatik.

Pulsfrequenz über 100/Min. und Gewichtsabnahmen über 10 kg in weniger als vier Monaten sind keineswegs bei sehr großen Adenomen vorherrschend.

Patienten mit kaum tastbaren, im Szintigramm unter 20 cm^2 großen Adenomen zeigen diese Symptome fast ebenso häufig. Genauso sind geringfügige Gewichtsveränderungen und Pulsfrequenzzunahmen bei kleinen und großen Adenomen etwa gleich häufig anzutreffen.

Es soll weiterhin diskutiert werden, ob deutliche Größendifferenzen zwischen dekompensiert- und kompensiert-toxischen Adenomen vorliegen.

Die Mehrzahl aller dekompensiert-toxischen Adenome im eigenen Krankengut zeigt im Szintigramm eine Fläche über 20 cm^2 , hingegen finden sich Flächengrößen unter 20 cm^2 überwiegend bei kompensiert-toxischen Adenomen (Tabelle 5).

Die Möglichkeit einer Umwandlung kompensierter Adenome in dekompensierte unter Zunahme der Größe und der Symptomatik wird in der Literatur beschrieben (BAY). Die Größenzunahme würde mit den eigenen Ergebnissen übereinstimmen. Die Zunahme der Symptomatik kann hingegen nicht bestätigt werden.

Zu welchem Zeitpunkt die Umpulszahl nach Gabe einer Tracerdosis Jod¹³¹ mit dem Szintillationszähler zu messen sei, um charakteristische Ergebnisse zu erhalten, wird in der Literatur unterschiedlich beantwortet.

NAGEL und Mitarbeiter untersuchten 200 Personen im Alter von 14 bis 89 Jahren und halten bei Euthyreosen und Hyperthyreosen die Messung nach zwei Stunden für repräsentativ. Keine ausreichende Sicherheit bietet ihrer Ansicht nach der 24h-Wert.

Die Auffassung vertreten CLARKE et al, BILLION und KÜHNE sowie FAUVERT et LOVERDO.

Andererseits hat DRUMMY bei Untersuchungen an 407 Patienten nur den 24h-Wert bestimmt.

Es soll diskutiert werden, ob die Messung der Jodaufnahme nach 2 Stunden für das Toxische Adenom besondere Charakteristika bietet.

In Tabelle 6 sind die Ergebnisse der 2h-Jodaufnahme bei kompensiert- und dekompensiert-toxischen Adenomen aufgeführt.

Die Skala bewegt sich in beiden Gruppen von weniger als 20% bis über 70% der verabreichten Dosis Jod¹³¹.

Wenn auch eine gewisse Häufung der Adenome bei Aufnahmewerten zwischen 30 - 40% (kompensierte Adenome) und 40 - 50% (dekompensierte Adenome) zu verzeichnen ist, so erscheint der Streubereich nach oben und unten doch so ausgeprägt zu sein, daß ein für das Toxische Adenom charakteristischer 2h-Jodaufnahmewert nicht vorzuliegen scheint. Er kann sogar im Normbereich liegen.

Der m i t t l e r e 2h-Jodaufnahmewert liegt für beide Adenomgruppen bei 40%, der mittlere 24h-Wert bei 60%.

Das macht deutlich, daß kompensierte und dekompensierte Adenome in ihrer elektiven Akkumulierung des Jodids größere Differenzen vermissen lassen.

Die hormonale Aktivität und deren Auswirkungen auf den Organismus müßte somit ein etwa gleiches Verhalten zeigen. Das würde wiederum mit der kaum unterschiedlichen Symptomatik beider Adenomgruppen in Einklang stehen.

FREEDBERG et al teilen nach statistischer Auswertung von 927 Hyperthyreosen eine mittlere 24h-Jodaufnahme von 71% mit. BAY betont als Befund bei Toxischen Adenomen u.a. einen erhöhten Jodaufnahmewert nach 2h und 24h und gibt die mittlere 2h-Jodaufnahme mit 32,4% (kompensierte) bzw. 38,7% (dekompensierte) an.

Die J o d s p e i c h e r u n g s v e r l a u f s - Kurbe (Tabelle 7) hat nach GUY-LAROCHE und TREMOLIERES

bei der Mehrzahl der Toxischen Adenome eine spitzwinkelige Form, d.h. das Maximum der Jodaufnahme ist nach 24 Stunden erreicht.

Im eigenen Krankengut zeigt der Hauptanteil sowohl der kompensierten (76,0%) als auch der dekompenzierten Adenome (80,6%) diesen Kurvenverlauf.

Hier wird das unterschiedliche Verhalten zum Morbus Basedow deutlich, wo die Jodaufnahmekurve in den ersten Stunden steil ansteigt und bereits nach der 6. Stunde wieder abfällt (SCAZZIGA und LEMARCHAND-~~BERAUD~~). Dieser vorzeitige Abfall beruht auf der raschen Abgabe der Hormone ins Blut.

Deshalb ist bei der Hyperthyreose die Messung der Frühphase der Jodaufnahme von großer Wichtigkeit.

Der mittlere U m s a t z g e s c h w i n d i g - k e i t s - Index der Toxischen Adenome liegt weit oberhalb der Normgrenze von 0,6 (Tab. 8).

In 37 Fällen entfällt die Berechnung des U - Index, da die PBJ¹³¹-Werte nicht vorliegen. In diesen Fällen könnte man wahrscheinlich ohne großen Fehler einen etwas kleineren Wert als den für das Gesamtserum Jod¹³¹ einsetzen, da bei Toxischen Adenomen kaum wesentliche Unterschiede zwischen Serumjod und PBJ auftreten.

F ZUSAMMENFASSUNG

An der Strahlenklinik der Freien Universität Berlin wurden in einem Zeitraum von 5 Jahren (1960 - 1964) insgesamt 8 168 Patienten einer Schilddrüsenuntersuchung mit Jod¹³¹ zugeführt.

In 836 Fällen konnte eine Hyperthyreose und in 190 Fällen ein sogenanntes Toxisches Adenom diagnostiziert werden. Als Toxisches Adenom bezeichnet man einen szintigraphisch nachweisbaren, umschriebenen Schilddrüsenbezirk mit vermehrter Hormonbildung. Die Überfunktion ist autonom, d.h. von der hypophysären Regulation unabhängig.

Beim sogenannten kompensiert-toxischen Adenom stellt das gesunde Schilddrüsengewebe den Jodumsatz infolge der verminderten thyreotropen Stimulation weitgehend, beim sogenannten dekompenziert-toxischen Adenom dagegen vollständig ein.

Die Analyse des Untersuchungsmaterials führte zu folgenden Ergebnissen:

1. Die Häufigkeit des sogenannten Toxischen Adenoms liegt bei 22,7% der Hyperthyreosen.
2. Das Krankheitsbild findet sich am häufigsten zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr.
3. Das Verhältnis kompensiert-/dekompenziert-toxische Adenome liegt bei 1 : 2,7.
4. Beide Adenomgruppen (kompensiert- und dekompenziert-toxische Adenome) zeigen die gleiche Altersverteilung.
5. Frauen erkranken wesentlich häufiger als Männer, das entspricht einem Verhältnis von 6,9 : 1.

6. Dekompensiert-toxische Adenome sind vornehmlich bei Frauen, kompensiert-toxische vor allem bei Männern anzutreffen.
7. Hinsichtlich der Lokalisation der Adenome besteht zwischen Lobus dexter und sinister kein signifikanter Unterschied.
Hingegen sind die Adenome weit häufiger am unteren Pol beider Schilddrüsenlappen als am oberen Pol lokalisiert.
8. Es besteht keine Relation zwischen Adenomgröße und Intensität der Symptomatik.
9. In der Mehrzahl der Fälle sind dekompenziert-toxische Adenome größer als kompensiert-toxische.
10. Die initiale Radiojodaufnahme läßt zwischen dekompenziert- und kompensiert-toxischen Adenomen keinen signifikanten Unterschied erkennen.
11. Beide Adenomgruppen zeigen in der Mehrzahl eine "spitzwinkelige" Radiojodspeicherungsverlaufskurve.
12. Der mittlere U-Index beider Adenomgruppen liegt oberhalb der Normgrenze.
Stark erhöhte Werte finden sich vor allem unter den dekompenziert-toxischen Adenomen.

G LITERATURVERZEICHNIS

1. D'ANGELO, S.A., K.E. PASCHKIS, A.S. GORDON and A. CANTAROW: Thyroid-thyrotropic hormone balance in the blood of normal and endocrinopathie individuals. J. clin. Endovr. II (1951) 1237.
2. ATTIE, J.N. and N.Y. BROOKLYN: The use of radioactive iodine in the evaluation of thyroid nodules. Surgery 47 (1960) 611.
3. BANSI, H.W.: Schilddrüse, Epithelkörperchen, Thymus, Glomustumoren. In: Klinische Chirurgie für die Praxis. Stuttgart: Thieme 1963.
4. BARLIEV, B., P. NIKOLOV u. I. USEV: Unsere Erfahrungen in der Diagnostik und Behandlung mit radioaktivem Jod¹³¹. Radiobiol. Tadiother. 6 (1965) 601.
5. BAUER, F.K.: J¹³¹- uptake in treated hyperthyroidism. Amer. J. Med. 223 (1952) 495.
6. BAUER, F.K., W.E. GOODWIN, R.L. LIBBY and B. CASSEN: Visual delineation of thyroid glands in vivo. J. Labor.a. clin. Med. 39 (1952) 153.
7. BAY, V.: Das toxische Adenom der Schilddrüse. In: Schilddrüsenhormone und Körperperipherie. Berlin: Springer 1964.
8. BAY, V.: Klinik und Therapie beim toxischen Adenom der Schilddrüse. Fortschr. d. Med. 82 (1964) 577.
9. BERNE, E.: Praktische Erfahrungen und Ergebnisse mit der Szintigraphie in Schweden. Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. Vol 18 5/6 (1962).
10. BILLION, H.: Der Radiojodtest der Schilddrüse. Röntg. u. Labor. Praxis 7 (1954) 291.

11. BILLION, H. und P. KÜHNE: Der Wert verschiedener Radiojodtestverfahren für die Differentialdiagnose von Schilddrüsenfunktionsstörungen. Z. Klin. Med. 153 (1954) 411.
12. BLUM, P.S.: Radioactive iodine studies in thyroid disease. Acta endocr. 16 (1954) 104.
13. BLOUDAL, H.: A plasma J^{131} index for assessing thyroid activity. Brit. J. Radiol. 25 (1952) 260.
14. BÖRNER, W., M. LAUTSCH, E. MOLL u. W. ROMEN: Die diagnostische Bedeutung des "kalten Knotens" im Schilddrüsenzintigramm. Med. Welt 1 (1965) 892.
15. BRUNNER, H.E.: Die Prüfung der Schilddrüsenfunktion mit radioaktivem Jod. Schweiz. med. Wschr. 91 (1961) 253.
16. BURKELL, C.C.: The value of isotope scanning in the problem of the solitary thyroid adenoma. J. Canad. Ass. Radiol. 12 (1961) 42.
17. CLARKE, H., E.V. SHERIFF and D. WINIKOFF: The diagnostic value of proteinbound iodine and forty-eight hour protein-bound J^{131} as indices of thyroid disorders. Austral. J. Med. 11 (1955) 89.
18. COPE, O., R.W. RAWSON and J.W. McARTHUR: The hyperfunctioning single adenoma of the thyroid. Surg. Gyn. Obstetr. 84 (1947) 415.
19. CORRENS, H.J. u. W. FINK: Die Abhängigkeit des Radiojodtestes der Schilddrüse vom Alter. Radiobiol. Radiother. I (1960) 68.
20. COUTE, N., D. ZCLIOTTO: La diagnosi dell' adenoma tossico tiroideo mediante scintigraphia con radioiodio. Acta isot. (Padova) 4 (1964) 197.

21. DECOUR, J., J.C. SAVOIE, J.L. GENNES et P. JUNGERS:
L'adenome thyroïdien toxique, a la lumiere des
explorations par l'iode radio-actif. Etude de
24 observations. Sem. Hop. Paris 38 (1963) 3323.
22. DIETRICH, G. u. K. RUHL: Zur Problematik der Schild-
drüsenfunktionsdiagnostik mit Radiojod.
Strahlentherapie 107 (1958) 407.
23. DOERING, P. u. K. KRAMER: Die Bestimmung des Schild-
drüsenengewichts mit der Szintigraphie nach Gabe
von Radiojod. Strahlentherapie 105 (1958) 245.
24. DRUMY, W.W.: The use of radioactive iodine in the
dedection of the thyroid dysfunction. J. clin.
Endocr. 77 (1958) 634.
25. DYERBERG, J., T. HAUERBACH u. U. HOLM-ANDERSEN: ^{125}J -
maerket l-trijodthyronins optagelse in vitro i
humane erythrocytter og i Sephadex G 25 medium sor
thyreoideafunktions prove. Nord. Med. 77 (1967)
43.
26. FASSBENDER, C.W.: Diagnostische und therapeutische Mög-
lichkeiten mit Radioisotopen. Dtsch.med.Wschr.
(1952) 368.
27. FAUVERT, R. et A LOVERDO: Etude statistique et critique
de l'exploration thyroïdienne par l'iode radio-
actif. Sem. Hop. Paris 28 (1954) 4223.
28. FRANKE, H. u. W. BÜRNER: Über die Bedeutung der Szinti-
graphie für die Diagnostik von Schilddrüsen-
krankheiten, insbesondere von Schilddrüsen- und
schilddrüsennahen Tumoren. Med. Klin. 56 (1961)
685.
29. FREEDBERG, A.S.: D.L. CHAMORITZ u. G.S. KURLAND:
Thyroid function in normal and pathological sta-
tes as revealed by radioactive iodine studien.
Metabolism I (1952) 26.

30. FREYSCHMIDT, P. H. FRANKE u. R. HÄRING: Das Schilddrüsenkarzinom. Dtsch.Med.J. 18 (1967) 542.
31. GARNIER, J., J.C. REYNIER, J.C. SAVOIE, C. CALNETTES, D. MEILLERE, et G. CORDIER: L'adenome toxique du corps thyroide. A Propos de 111 cas operes. Ann. Chir. (Paris) 18 (1964) 264.
32. GILBERT-DREYFUSS, M.M. u. A.G. AMBROSINO: Etude du metabolisme de l'iode radio-actif chez le sujet normal et l'hyperthyroidien. Son utilisation en vue d'elucider les cas restes douteux apres l'applikation du test standart. Sem. Hop. (Paris) 13 (1952) 3905.
33. GILBERT-DREYFUSS, M.M., P. SEBAOUN, P. GALI, M. ZARA, J.C. SAVOIE, F. BERNARD-WEILL: Les epreuves de stimulation et de freinage dans le diagnostic physio-pathologique des affections thyroidiennes. Path. et Biol. 9 (1961) 2309.
34. GREER, M.A.: Effekt of exogenous thyroid hormone on thyroid function of normal human subjects as determined with radioactive iodine. Am. J. Med. 10 (1951) 236.
35. GREER, M.A.: The influence of central nervous system on the control of thyrotrophin secretion. Ciba Found Coll. Endocr. 10 (1957) 34.
36. GUY-LAROCHE, G. et J. TREMOLIERES: Applications cliniques et etude critique du test thyroïdien a l'iode¹³¹. Sem. Hop. Paris (1953) 827.
37. HARRIS, G.W. and J.W. WOODS, The effect of electrical stimulation of the hypothalamus or pituitary gland on thyroid activity. J. Physiol. (London) 143 (1958) 246.

38. HEILMANN, H.-P. u. H. ERNST: Umsatzgeschwindigkeitsindex, eine Größe zum Vergleich der Jodumsatzgeschwindigkeit im Radiojodtest vor und nach therapeutischen Eingriffen an der Schilddrüse. Fortschr. Röntgenstr. 102 (1965) 201.
39. HEIM, W., W. SCHUHMACHER u. D. FROST: Radioaktive Isotope in der Chirurgie. Berlin: de Gruyter 1961.
40. HORST, W. Methoden und Ergebnisse des Radiojodstoffwechselstudiums zur Diagnostik thyreoidaler und extrathyreoidaler Erkrankungen. Klin. Wschr. 30 (1952) 439.
41. HORST, W.: Die diagnostische und therapeutische Anwendung von Radiojod. Fortschr. Röntgenstr. 77 (1952) 567.
42. HORST, W. u. H. HAUWIESER: Die Differentialdiagnose von Schilddrüsen- und Hypophysenerkrankungen durch ein erweitertes Radiojodzweiphasenstudium. Strahlentherapie 105 (1958) 73.
43. HORST, W.: Klinische Radiojoddiagnostik der Schilddrüsenenerkrankungen. In: Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Krebsforschung. Stuttgart: Thieme 1959.
44. HORST, W.: Radiologische Diagnostik und Therapie von benignen Schilddrüsenenerkrankungen bzw. Tumoren. In: Strahlenforschung und Strahlenbehandlung Bd. III. Sonderbände zur Strahlentherapie, Bd. 49. München, Berlin: Urban u. Schwarzenberg 1962.
45. HORST, W., H. RÖSLER, C. SCHNEIDER, F. HEINZEL und B. CONRAD: Differentialdiagnostik, Therapie und Pathophysiologie des toxischen Adenoms. In: Hoffmann, G.: Radioisotope in der Endokrinologie. Stuttgart: Schattauer 1965.

46. KEIDERLING, W. u. D. EMRICH: Ein Beitrag zur Diagnostik der Schilddrüsenfunktionsstörungen mit Radiojod. Klin. Wschr. 38 (1960) 535.
47. McKENZIE, J.M.: Studies on the thyroid activator of hyperthyroidism. J. clin. Endocr. 21 (1961) 635.
48. McKENZIE, J.M.: Pathogenesis of Graves disease: role of the long-acting thyroid stimulator. J. con. Endocr. 25 (1965) 424.
49. KLEIN, E.: Ergebnisse der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik bei hyperthyreoten Schilddrüsenenerkrankungen einschließlich toxischer Adenome und endokriner Ophthalmopathie. In: Hoffmann, G.: Radioisotope in der Endokrinologie. Stuttgart: Schattauer 1965.
50. KROKOWSKI, E., H. KUNZE, R. FLEHMIG u. K. RACH: Die normale Schilddrüsenfunktion im Radiojodtest in Abhängigkeit von Lebensalter und Geschlecht. Nucl. Med. 4 (1964) 200.
51. MORGANS, M.E.: Hyperthyroidism. In: Pitt-Rivers, R. and Trotter, W.R.: The thyroid gland. Bd. II London: Butterworths 1964.
52. MILLER, J.M., R.C. HORN and M.A. BLOCH: The evolution of toxic nodular goiter. Arch. intern. Med. 113 (1964) 72.
53. NAGEL, M., G. DEROME, J. HENRY u. J. MAHAUX: Der diagnostisch-klinische Wert der Kurve der Aufnahme einer Spürdosis von Radiojod. Acta clin. belg. 13, (1958) 358.
54. OESER, H., H. BILLION u. P. KÜHNE: Die Behandlung der Hyperthyreose mit Radiojod. In: Schwiegl, H. und F. Turba: Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie, Bd. II Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1961.

55. OESER, H., H. ERNST u. K. RACH: Farbszintigraphie.
Fortschr. Röntgenstr. 101 (1964) 640-
56. PABST, H.W. u. E. PILZ: Über die Diagnostik von Schilddrüsenenerkrankungen mit radioaktivem Jod.
Münch. med. Wschr. 95 (1956) 41.
57. PETERSEN, R. u. v.d. HEIDE, A.: Zur Radiojoddiagnostik des autonomen Adenoms der Schilddrüse.
Strahlentherapie 131 (1966) 520.
58. PLUMMER, H.S.: The clinical and pathological relationship of hyperplastic and nonhyperplastic goitre.
J. Amer. Med. Ass. 61 (1913) 650.
59. PÖRTNER J. u. E. UNGEHEUER: Über die Häufigkeit der Struma maligna bei szintigraphisch kalten Knoten und ihre therapeutische Konsequenz.
kMed. Welt 21 (1967) 1302.
60. PURVES, H.D. u. D.D. ADAMS: Thyroid-stimulating hormone.
Brit. med. Bull. 16 (1960) 128.
61. ROSWIT, B., J.A. ROSENKRANTZ, J. SORRENTINO and R. YALOW:
Evaluation of diagnostic methods in diseases of thyroid function, with particular reference to radioiodine tracer test. Amer. J. Med. 223 (1952) 229.
62. SAVOIE, J.C.: Etude clinique et biologique de quarante-trois cas d'adenome toxique thyroïdien. Rev. franc. et clin. biol. 6 (1961) 263.
63. SCAZZIGA, B.-R. u. Th. LEMARCHAND-BERAUD: Die Pathophysiologie der Schilddrüse. Basel: Geigy 1966.
64. SCHWEIGER, M.: Chirurgische Erkrankungen der Schilddrüse. In: Hellner, H., R. Nissen, K. Vosschulte: Lehrbuch der Chirurgie, Stuttgart: Thieme 1964.

65. SCHWART, K. : Die Schilddrüsenüberfunktion. Ihre modernen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten. Münch.med.Wschr. 106 (1964) 2229.
66. SCRIBA, P.C.: Zur klinischen Schilddrüsenfunktionsdiagnostik. Münch. med. Wschr. 108 (1966) 1609.
67. STROETGES, M.W.: Beitrag zur Diagnostik des kompensierten toxischen Schilddrüsenadenoms. Fortschr. Röntgenstr. 101 (1964) 69.
68. THIEMANN, K.J.: Möglichkeiten und Grenzen der radiologischen Diagnostik von Schilddrüsentumoren. Strahlentherapie 129 (1966) 321.
69. UTHGENANNT, H.: Über den szintigraphischen Nachweis des toxischen Adenoms der Schilddrüse. Fortschr. Röntgenstr. 99 (1963) 381.
70. UTHGENANNT, H. u. J. WEINREICH: Über das toxische Adenom der Schilddrüse. Med. Klin. 60 (1965) 704.
71. von VIGIER, R. Probleme der Hyperthyreosedagnostik. Helvet. med. acta 31 (1964) 191.
72. WERNER, K. u. U.E. SCHEWE: Anwendung von J^{131} in der Tumordiagnostik. Dtsch. med. Wschr. (1952) 541.
73. ZEIDLER, U. u. H.L. KRUSKEMPER: Differentialdiagnostischer Wirkungsgrad des J^{131} -Schilddrüsenfunktionsstudiums. Med. Klin. 63 (1968) 212.
74. ZUKSCHWERDT, L. u. V. BAY: Entwicklung atypischer Adenome in der Thyreoidea als Spätfolge der Therapie mit J^{131} . Med. Welt 17 (1966) 745.

Für die Überlassung des Themas und die freundliche
Unterstützung sowie die zahlreichen wertvollen
Anregungen spreche ich
Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Helmut E r n s t
meinen ergebensten Dank aus.

Lebenslauf

Am 24. Oktober 1941 wurde ich, Manfred S t o o f, als Sohn des Zimmermanns Willi Stoof und seiner Ehefrau Sophie, geb. Raddatz, in Potsdam-Fahrland geboren. In der Zeit von 1948 bis 1956 besuchte ich die Grundschule in Fahrland, danach die Helmholtz-Oberschule in Potsdam, wo ich 1960 die Reifeprüfung ablegte. Im September 1960 begann ich an der Humboldt-Universität in Berlin mit dem Studium der Medizin. Im Sommersemester 1962 setzte ich das Studium an der Freien Universität Berlin fort. Hier bestand ich im August 1963 die Ärztliche Vorprüfung und im März 1967 die Ärztliche Prüfung. Zur Zeit bin ich an der Universitäts-Frauenklinik in Berlin-Charlottenburg tätig.

